

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

PCT

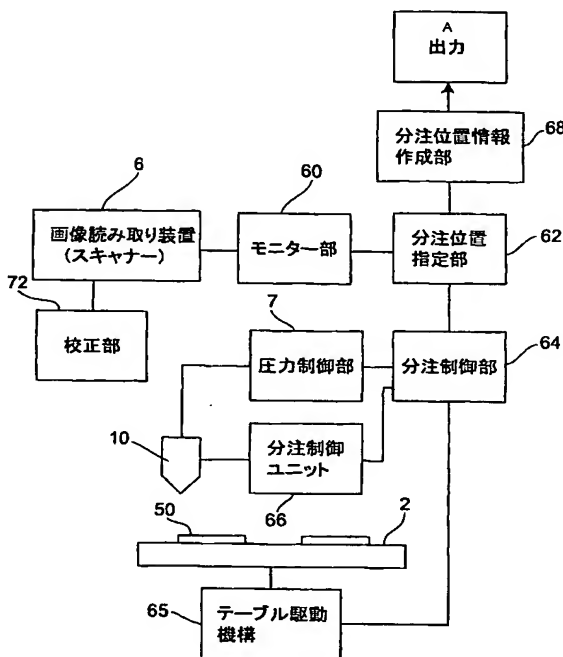
(10) 国際公開番号
WO 2004/036228 A1

- (51) 国際特許分類⁷: G01N 35/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012447
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 29 日 (29.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
- | | | |
|---------------|-------------------------------|----|
| 特願2002-282513 | 2002 年 9 月 27 日 (27.09.2002) | JP |
| 特願2002-324237 | 2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002) | JP |
| 特願2002-326681 | 2002 年 11 月 11 日 (11.11.2002) | JP |
| 特願2003-161482 | 2003 年 6 月 6 日 (06.06.2003) | JP |
| 特願2003-161483 | 2003 年 6 月 6 日 (06.06.2003) | JP |
| 特願2003-161484 | 2003 年 6 月 6 日 (06.06.2003) | JP |
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 Kyoto (JP). プロテオーム・システムズ・リミテッド (PROTEOME SYSTEMS LIMITED) [AU/AU]; 2113 ニュー・サウス・ウェールズ州 ノースライドウォーターロード 1 / 3 5 New South Wales (AU).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 花房 信博 (HANA-FUSA, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 杉山 清浩 (SUGIYAMA, Kiyohiro) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 古田 大 (FURUTA, Masaru) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 山口 亮 (YAMAGUCHI, Ryo) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京

[続葉有]

(54) Title: LIQUID PORTIONING METHOD AND DEVICE

(54) 発明の名称: 液体分注のための方法及び装置



A...OUTPUT
68...PORTIONING POSITION INFORMATION GENERATION SECTION
6...IMAGE READ DEVICE (SCANNER)
60...MONITOR SECTION
62...PORTIONING POSITION SPECIFICATION SECTION
72...CALIBRATION SECTION
7...PRESSURE CONTROL SECTION
64...PORTIONING CONTROL SECTION
66...PORTIONING CONTROL UNIT
65...TABLE DRIVE MECHANISM

(57) Abstract: A method and a device for portioning a sample or reagent on an object. When a portioning position specification section (62) specifies a portioning position on an object (50) according to an image of the object (50) such as a membrane displayed on a monitor section (60), a portioning control section (64) performs relative positioning between the object and a portioning element so that the specified portioning position on the object is below the portioning element (10) and controls the portioning operation. A portioning position information generation section (68) can generate portioning position information on the portioning position on the object (50) specified by the portioning position specification section (62) and subjected to portioning and output it outside.

(57) 要約: 対象物上にサンプルや試薬を分注するための方法及び装置である。モニター部 (60) に表示されたメンブレンなどの対象物 (50) の画像に基づいて対象物 (50) 上の分注位置を分注位置指定部 (62) で指定すると、分注制御部 (64) は対象物上の指定分注位置が分注素子 (10) の下方にくるように対象物と分注素子との相対的位置決めを行ない、分注素子 (10) による分注動作を制御する。分注位置情報作成部 (68) は、分注位置指定部 (62) が指定し分注動作がなされた対象物 (50) 上の分注位置に関する分注位置情報を作成し、外部に出力することができる。



都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 秋永 伸幸 (AKINAGA,Nobuyuki) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 宮本 敬介 (MIYAMOTO,Keisuke) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 此下 竜 (KONOSHITA,Ryuh) [JP/JP]; 〒604-8511 京都府 京都市 中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 野口 繁雄 (NOGUCHI,Shigeo); 〒556-0016 大阪府 大阪市 浪速区元町 2 丁目 8-1 ラポール難波 9 階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,

NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

液体分注のための方法及び装置

技術分野

- 5 本発明は、化学、工業、臨床、バイオ技術などの分野で使用される分析装置において、サンプルや試薬を分注するための方法と装置に関するものである。

背景技術

- 10 対象分子の質量を分析する目的で、質量分析装置に装着されたサンプルプレート上に配置された試料にレーザー光を照射することにより試料をイオン化して分析するレーザー脱離イオン化質量分析方法が行なわれている。試料をサンプルプレート上に配置して作成する際、マトリックスを使用する方法と、使用しない方法がある。
- 15 マトリックスを使用する方法を飛行時間型質量分析装置と組み合わせた方法は、MALDI-TOF（マトリックス支援型レーザー脱離イオン化-飛行時間）質量分析方法と呼ばれている。MALDI-TOFでは、測定試料はマトリックス溶液とともにサンプルプレートに滴下し、乾燥後測定を行なっている。
- 20 一方、対象試料としては、生体分子を電気泳動等により分離した後、メンブレンに転写して固相化し、そのメンブレンに固相化された試料に対しピエゾ素子による微量分注技術を利用してメンブレン上で各種反応を行ない生成する反応産物を利用して質量分析する方法が提唱されている（国際公開第WO 98/47006号パンフレット参照。）。
- 25 メンブレン上に展開して固相化された物質を検出する方法として、免疫プロット法がある。免疫プロット法は一般にはウェスタンブロット法

とも呼ばれ、タンパク質試料等を電気泳動により展開し、その後メンブレンに固相化した後に、対象物質に対する特異抗体をプローブとして反応させてその存在を検出する方法である。

- 5 サンプルプレート、又はサンプルプレート上にメンブレンを固定した対象物にピエゾ素子などによる分注機構により試薬やサンプルを分注した後、そのサンプルプレートなどを別の装置、例えば質量分析系やその他の分析装置、又は前処理装置に移し変えて分析や次の処理を行なう。

サンプルプレートやメンブレンに展開したスポットのみに正確に試薬やサンプルを分注することがまず必要になる。

- 10 分注機構で分注素子が詰まったり、他の試薬やサンプルを分注するために分注素子（分注素子という）を交換できるようになっていることが好ましい。その際、分注素子を新たに装着したり、交換したりしたときに、所定の位置からずれることがある。

- 15 試薬やサンプルを分注したサンプルプレートは次の分析装置や処理装置に移し替えたとき、試薬などを分注した位置を正確に知る必要がある。

対象物に対し処理を施したときにその位置情報を知りたいという要請は、液体分注装置に限らず種々の分析装置や処理装置で共通している。

- 20 サンプル、試薬にかかわらず、液相を用いることの多い分析装置の分野では、分析の際に使用する溶液の量を減らす試みが行われている。これは、貴重なサンプルの無駄を省くためや高価な試薬の使用量を減らすためのみならず、溶液間の生化学的な反応においては、溶液の量が少ないほど反応にかかる時間が短くてすむため、実験の処理効率をあげるために有効な方法だからである。

- 25 微量溶液で反応を実行するためには、サンプル又は試薬を微量に分注する分注装置が必要である。微量の液を分注するための方法として、ピエゾ素子などの圧電素子を用いた方法やバルブの開閉による方法、溶液

を局所的に加熱してできる気泡を用いる方法など、様々なものが実用化されている。

微量な液体を目的の容器に分注する際には、圧電素子であれば素子への電圧の与え方、バルブを用いるのであれば開閉時間など、種々のパラメータの微妙な制御が要求される。これらのパラメータを最適化するため、また、数多くのポジションに分注する際には分注時間も長期にわたるため、分注する液滴の形状をモニタして分注機のおかれている環境の変化や圧電素子の経時変化に対応するために、分注ヘッド先端部に形成される液滴の画像を撮像装置で取り込んでモニタすることが行われている。

第 16 図に分注ヘッド先端部をモニタする撮像装置を設けた従来の分注装置を示す。

102 は試薬を分注する分注機構であり、その下端にノズルを有し、微量の試薬を滴下できるようになっている。分注機構 102 の下部には X-Y テーブル 104 が配置されており、X-Y テーブル 104 上には試薬の分注される対象物が載置される。X-Y テーブル 104 は水平面内で X 方向と Y 方向に移動し、対象物の試薬分注位置を分注機構 102 のノズルの下方に位置決めする。

106 はノズル先端部に形成される液滴の状態をモニタする撮像装置であり、透過画像でモニタするために撮像装置 106 と反対側には光源 108 が配置されている。

目標とする分注ポジションに正確に分注するためには、分注ノズル先端部と対象物の距離は短いほうが好ましい。そのため、分注状態をモニタリングする撮像装置 106 は、水平状態に、すなわちノズル先端部と同じ高さに設置されている。

また、対象物上の多数のポジションで安定した分注を行うために、第

16図に示されているように、対象物はX-Yテーブル104などの可動テーブルに乗せられる。

撮像装置106を水平方向に設置し、かつ、X-Yテーブル104と撮像装置106との間の干渉を避けようとする、撮像装置106をX-Yテーブル104の移動範囲外に取り付けなければならない、装置が大型化する。

ピエゾチップを備えた分注装置としては、吐出部が下向きの開口をもち、その吐出部につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾチップを備えた分注ユニットがある。

そのような分注装置で、ピエゾチップから液を微量分注する場合、そのピエゾチップの先端に余分な液が存在せず、ちょうど先端まで液が充填された状態を保たなくては意図した液量の液滴を吐出させることはできない。

そのため、これまでは、分注を開始する前のテスト分注においてピエゾチップ先端をCCDカメラ等で撮像して拡大表示し、その画像を見ながらマニュアル操作で充填し、余分な液が先端から漏れていれば拭き取るという操作を行っていた。

しかし、従来のマニュアルによる方法では、ピエゾチップへの液の充填は経験がないとなかなかうまくできず、意図した大きさの液滴を作り出すことが困難であった。

サンプル液や試薬液などの $\text{pL} \sim \mu\text{L}$ の微量分注はピエゾ方式やシリンジ方式で行われている。

ピエゾ方式の分注装置は、第17図に示されるように、先端に吐出部をもつピエゾチップ302を備えている。ピエゾチップ2は吐出部につながる液溜めを、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することにより

吐出部から液滴 306 を吐出する。駆動部を制御して一定の大きさの液滴を吐出するために、ピエゾ分注制御部 304 が設けられており、ピエゾ分注制御部 304 に設定されたピエゾ素子駆動のパラメータに従ってピエゾチップ 302 から液滴 306 を吐出する。

- 5 シリンジ方式の分注装置は、第 18 図に示されるように、シリンジポンプ 310 につながるプローブ 312 からの液滴 6 の吐出を、シリンジポンプ 310 を作動させるモータ 314 を駆動することにより行なう。プローブ 312 の先端にはディスプレイザブル（使い捨て）チップ 316 が設けられることもある。チップ 316 はサンプル又は試薬ごとに付け
10 替えられる。シリンジポンプ 310 の動作パラメータが設定されたものになるように、シリンジ分注制御部 318 によりモータ 314 の駆動を制御することにより、所定の大きさの液滴 306 が吐出される。

- 吐出しようとするサンプルや試薬の粘性などの液性によって吐出条件を設定しているが、温度など環境条件の変化によって吐出される液滴の
15 大きさは変化する。また液滴が微量になればなるほど定量性にかけてくる。

本発明は、分注すべき位置に正確に分注できるようにすることを目的とするものである。

20 発明の開示

本発明の第 1 の局面は、分注すべき位置を指定することができ、指定した位置に自動的に分注できるようにする分注装置によって上記目的を達成するものである。

- その第 1 の局面の分注装置は、サンプル又は試薬を滴下する分注素子
25 を備えた分注機構と、下方の画像を読み取る画像読取り装置と、サンプル又は試薬が分注される対象物を上面に支持し、水平面内で移動して前

記対象物を少なくとも前記分注素子の下方の分注位置及び前記画像読取り装置の下方の画像読取り位置に位置決めする可動テーブルと、前記画像読取り装置が読み取った画像を表示するモニター部と、前記モニター部に表示された前記対象物の画像に基づいて対象物上の分注位置を指定する分注位置指定部と、前記分注位置指定部が指定した対象物上の分注位置が前記分注機構の分注素子の下方にくるように前記対象物と分注素子との相対的位置決めを行ない前記分注機構による分注動作を制御する分注制御部とを備えている。

第1の局面の分注装置によれば、画像読取り装置が読み取った画像をモニター部に表示し、そのモニター部に表示された対象物の画像に基づいて対象物上の分注位置を指定することにより、分注制御部が対象物と分注素子との相対的位置決めを行ない分注機構による分注動作を制御するようにしたので、モニター部に表示された画像上で分注位置を指定することにより、その指定された位置に試薬やサンプルが自動的に分注される。

分注機構は分注素子を複数個備え、共通の分注位置又は異なる分注位置に複数種類の試薬やサンプルを注入できるようにしてもよい。

分注位置情報作成部をさらに備え、分注位置指定部が指定し分注動作がなされた対象物上の分注位置に関する分注位置情報を作成するようにしてもよい。これにより、対象物のどの位置に分注がなされたかを情報として残すことができる。

さらに、分注位置情報作成部は作成した分注位置情報を外部に出力できるものとしてもよい。試薬やサンプルが分注された対象物は、質量分析装置などの分析装置に移送されたり、必要に応じて前処理装置に移送される。その際、移送先の分析装置や前処理装置では、分注位置情報作成部が作成し出力した分注位置情報を取りこみ、その対象物の分注され

た位置を知ることにより分注位置の分析を行なったり、分注位置に前処理を施したりする作業を容易に行なうことができるようになる。

分注位置指定部はモニター部に表示された対象物の画像上で、例えばカーソルにより分注位置を指定するようにするものとすることができる。

- 5 分注動作をモニターして分注素子からの吐出量を調整するために、分注素子の先端部を撮像する撮像装置をさらに備えることができる。その場合、分注機構が複数の分注素子を備えている場合には、撮像装置は分注素子のうち分注動作を行なう分注素子の先端部を撮像するように、分注動作を行なう分注素子の変更に伴って移動できるように移動機構に支持されている。
- 10

本発明の第2の局面は、分注素子を新たに装着したり、交換したりしたときにも正確な分注動作を行なうことができるようにすることによって上記目的を達成するものである。

- その第2の局面の分注装置は、サンプル又は試薬を滴下する分注素子が着脱可能になっている分注機構と、下方の画像を読み取る画像読取り装置と、サンプル又は試薬が分注される対象物を上面に支持し、水平面内で移動して前記対象物を少なくとも前記分注素子の下方の分注位置及び前記画像読取り装置の下方の画像読取り位置に位置決めする可動テーブルと、前記分注機構により前記可動テーブル上の所定の位置に分注を行なったときの前記画像読取り装置による読取り画像に基づいて分注位置を検出し、同時に読み取った前記可動テーブル上の基準となるベース
- 15
- 20 ポイントを基にして分注位置の校正を行なう校正部とを備えている。

- 分注機構の分注素子は所定の位置に装着されるようになっているが、装着した分注素子の分注位置が常に同じ位置になるようにするには、分注素子装着部分に高度な機械加工精度が要求される。また、個々の分注素子には機差がある。そのため、分注位置が所定の位置になるように分
- 25

注素子の装着を調整しようとするれば高度な機械加工精度と熟練した調整能力が要求される。

しかし、第2の局面の液体分注装置では、分注機構の分注素子が着脱可能になっており、分注素子により可動テーブル上の所定の位置に分注を行なったときの画像読取り装置による読取り画像に基づいて分注位置を検出し、同時に読み取った可動テーブル上の基準となるベースポイントを基にして分注位置の校正を行なうようにしたので、分注素子の装着や交換に伴う調整作業が簡単なものになる。

第2の局面は分注素子を複数個備えたものも含んでいる。その場合、校正部は各分注素子について校正を行なう。

本発明の第3の局面は、液体分注その他の処理を施した位置に関する正確な情報を作成できるようにする位置情報読取り装置により上記目的を達成するものである。

その第3の局面の位置情報読取り装置は、テーブル上の対象物の画像を読み取る画像読取り装置と、前記画像読取り装置が読み取った画像を基にして、その画像中で指定された位置の情報又は検出された位置の情報をその対象物上の基準となる複数のリファレンスポイントを基にして作成する位置情報作成部とを備えている。

対象物上の指定位置の情報を得る場合には、画像読取り装置が読み取った画像を表示するモニター部と、前記モニター部に表示された前記対象物の画像に基づいて対象物上の位置を指定する位置指定部とをさらに備え、前記位置情報作成部は前記位置指定部が指定した対象物上の位置の情報を作成するものとする。

位置情報読取り装置は、画像読取り装置が読み取った画像を基にして、その画像中で指定された位置の情報又は検出された位置の情報をその対象物上の基準となる複数のリファレンスポイントを基にして作成するよ

うにしたので、リファレンスポイントを基にして対象物内での位置情報を正確に定めることができる。

そして、対象物を分析装置などに移動させた場合にも、そのリファレンスポイントを基にしてその位置情報から対象物内での目的とする位置
5 に正確に位置決めすることができるようになる。

前記画像読取り装置は対象物の画像とともに前記テーブルの画像も読み取るものとし、前記位置情報作成部は前記対象物上の位置をテーブル上の基準となる複数のベースポイントを基にして作成するものとする
10 ことができる。これにより、対象物内での目的とする位置の情報をベースポイントを基にして正確に定めることができる。そして、対象物をいったんテーブルから取り外し、再びテーブルに取り付けた場合にも、そのベースポイントを基にしてその位置情報から対象物内での目的の位置に正確に位置決めすることができるようになる。

位置情報作成部は作成した位置情報を外部に出力できるものとするれば、
15 その対象物を分析装置など他の装置に移送した場合にも、その位置情報を利用して目的とする位置に正確に位置決めすることができる。

本発明の第4の局面は、液体分注その他の処理を施した位置に関する正確な情報を作成できるようにするサンプルプレートにより上記目的を達成するものである。

20 その第4の局面のサンプルプレートは、位置情報を正確に得るのに好都合なものであって、サンプル又は試薬が分注される表面をもつ板状体であって、その表面内に位置の基準となる複数のマークを備えている。

そのサンプルプレートはサンプル又は試薬が分注される表面内に位置の基準となる複数のマークを備えているので、サンプルプレート内の分
25 注位置の正確な位置情報を作成するのに好都合である。

本発明の第5の局面は、た分注装置を小型化するとともに、分注状態

をモニタできる機構を備えることにより上記目的を達成するものである。

その第5の局面の分注装置は、サンプル又は試薬を滴下するノズルを備えた分注機構と、サンプル又は試薬が分注される対象物を上面に支持し、水平面内で移動して前記対象物を前記ノズルの下方に位置決めする
5 可動テーブルと、平面上は前記可動テーブルの移動範囲内にあって、前記可動テーブルと接触しない上方の位置に取り付けられ、前記ノズルの先端部を斜め上方から撮像する撮像装置とを備えている。

分注状態をモニタするための撮像装置を、水平方向から角度をもたせて斜め上方に配置するようにしたことにより、可動テーブルと干渉することなく可動テーブルの移動範囲内に設置することができ、分注装置が
10 小型になる。

ノズルの先端部を挟んで撮像装置とは反対側の位置に光源を配置してもよく、その場合、その光源はその発する光が対象物の表面で反射しノズルの先端部を経由して撮像装置に入射する方向に向けられる。このよ
15 うな光源を設けることにより、ノズル先端部に形成されるサンプル又は試薬の滴をモニタする場合には、その滴の画像を透過光で撮像することができるようになり、より鮮明な画像を得て正確なモニタを行なうことができるようになる。

撮像装置はノズルの先端部の画像とともにノズルの下部にある対象物
20 表面の画像も撮像するように設定しておくこともできる。その場合には、ノズル先端部のモニタとともに、対象物表面の状態もモニタできるようになり、より多くの情報を得ることができる。例えば、目的とするポジションに的確にサンプルや試薬が分注できているかどうかを確認できるようになったり、また例えば、サンプルや試薬が分注される対象物が膜
25 の場合、分注前後の膜の状態を観察したり、反応中の膜状態の経時変化の観察をしたりすることも可能になる。

本発明の第 6 の局面は、ピエゾチップによる分注方法と分注装置において、分注開始前にピエゾチップ先端の液量調整を容易にすることにより上記目的を達成しようとするものである。

第 6 の局面の分注方法は、吐出部が下向きの開口をもち、その吐出部
5 につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾチップと、前記空間に充填された液の圧力状態を調整できる圧力制御機構と、吐出部の画像を撮像する撮像装置を備えた分注ユニットにおける分注方法において、前記空間に液を充填する前の吐出部の画像を撮像装置により取り込
10 んで記憶させておき、ピエゾチップからの分注動作を開始する前の準備段階として、前記空間に液を充填した後、撮像装置により吐出部の画像を取り込んで液充填前の画像との差異を求めながら圧力制御機構を制御して、液が吐出部から現れた後、液充填前の画像との差異がなくなるまで液を後退させる工程を設ける。

15 液をピエゾチップへ充填する前のピエゾチップ先端の画像は液が吐出部から現れていない状態を表わしており、液をピエゾチップに充填する際の基準になる状態である。その後、ピエゾチップに液を入れ、圧力制御機構により圧力をかけてピエゾチップの吐出部まで液を供給する。この状態が液を充填した状態となる。液の充填開始からピエゾチップの吐
20 出部の画像を取得し、充填前の画像との差をとっていく。圧力制御機構により加圧していった、その画像の差として吐出部から余分液量が現れたのを確認できると、そこから圧力制御機構を陰圧にするように圧力制御にフィードバックをかけ、余分液量が見えなくなるところで圧力制御を固定する。これで分注動作前の準備が完成し、その状態から吐出によ
25 る分注を開始する。

この準備段階の工程を制御装置により自動化すれば、ピエゾチップへ

の液の充填を開始するだけで、ピエゾチップによる分注ができるようになるまで自動的に圧力調整が実行される。

この第6の局面の分注方法が実行される本発明の分注装置は、吐出部が下向きの開口をもち、その吐出部につながる空間に充填された液を、

5 ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾチップを備えた分注ユニットと、前記空間に充填された液の圧力状態を調整できる圧力制御機構と、吐出部の画像を撮像する撮像装置と、撮像装置が撮像した画像を記憶する記憶装置と、前記空間に液を充填する前の吐出部の画像で記憶装置に記憶された画像と前記

10 空間に液を充填した後の画像とを比較し、液が吐出部から現れた後、液充填前の画像との差異がなくなるまで後退するように圧力制御機構を制御する制御装置とを備えている。

撮像装置は吐出部の画像を水平方向から撮像するように設置されていると、ピエゾチップへの液の充填をより正確に行なうことができる。

15 従来マニュアルでピエゾチップ先端の画像を見ながら微妙な圧力制御をしなければいけなかったが、本発明では、ピエゾチップに液を充填する前の吐出部の画像を撮像装置により取り込んで記憶させておき、液の充填開始後、撮像装置により吐出部の画像を取り込んで液充填前の画像との差異を求めながら圧力制御機構を制御して、液が吐出部から現れた

20 後、液充填前の画像との差異がなくなるまで液を後退させるようにしたので、ピエゾチップ先端の液量調整を容易に行なうことができるようになる。

また、この工程を自動化すれば、ピエゾチップへの液の充填を開始するだけで、ピエゾチップによる分注ができるようになるまで自動的に圧

25 力調整が実行される。さらに、待機中もモニターを続行するようにすれば、常にピエゾチップ先端の状態を一定に保つことが可能になる。

本発明の第 7 の局面は、微量のサンプル液や試薬液の分注の定量性を高めることによって上記目的を達成しようとするものである。

その第 7 の局面の定量分注方法は、分注ユニットの吐出部から出る液滴の画像を取得し、その画像から液滴の大きさを求めて液滴の分注量を

5 制御する。

すなわち、その定量分注方法は、次のステップ (A) から (C) を備えている。

(A) 前記吐出部から吐出された液滴の画像を取得するステップ。

(B) その取り込んだ画像に基づいて液滴の大きさを求めるステップ。

10 (C) その求めた液滴の大きさに基づいて液滴の分注量が所定値になるように分注ユニットの吐出駆動部への制御信号のパラメータを調節するステップ。

これにより、サンプル液や試薬液などの $pL \sim \mu L$ の微量分注において定量性が向上する。

15 ステップ (B) で求める液滴の大きさは、例えば液滴の直径や半径である。

その液滴の大きさを求めるステップは画像処理を用いた自動計算により行なうことができる。そのような画像処理プログラムは容易に入手することができる。画像処理を用いた自動計算を利用すれば、すばやく正

20 確に液滴の大きさを求めることができる。

また、液滴の大きさを求めるステップは画像上で手動計算により行なうこともできる。手動計算によれば、画像処理プログラムに要する費用を削減することができる。

分注ユニットは、先端の吐出部につながる空間に充填された液を、
25 ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾヘッドを備えたピエゾ分注方式のものとすることがで

きる。その場合、制御信号のパラメータは、ピエゾ素子への印加電圧の大きさ、印加電圧の立上がり時間、印加時間、印加電圧の立下がり時間のうちの少なくとも1つを含んだものとすることができる。

また、分注ユニットは、シリンジポンプによる分注方式のものとする
5 こともできる。その場合、制御信号のパラメータは、シリンジポンプのプランジャのストローク、速さ、加速のうちの少なくとも1つを含んだものとすることができる。

シリンジポンプによる分注方式では、液滴の大きさを求める画像は、吐出部の先端に玉状にぶら下がった状態の液滴の画像とすることができ
10 る。

制御信号のパラメータを調節するステップは、吐出駆動部を制御する制御部による自動制御により行なうことができる。その場合には作業者の工数が少なくてすむ。

また、制御信号のパラメータを調節するステップは、吐出駆動部を制
15 御する制御部に入力することにより行なうこともできる。その場合にはシステムが簡単になる。

図面の簡単な説明

第1図は分注装置の一実施例を概略的に表わす斜視図である。

20 第2図は同実施例においてサンプルプレートなどが配置されたテーブルの上面を示す平面図である。

第3図は同実施例における分注機構を示す断面図である。

第4図は同実施例を機能として示すブロック図である。

第5図は第5の局面の分注装置の一実施例を示す正面図である。

25 第6図は同実施例におけるノズル先端部付近を示す概略正面図である。

第7図は第6の局面の一実施例を概略的に示すブロック図である。

第 8 図は同装置におけるピエゾチップの一例を概略的に示す断面図である。

第 9 図は同実施例の動作を示すフローチャート図である。

5 第 10 図は第 7 の局面の一実施例の方法が適用される装置を概略的に示すブロック図である。

第 11 図は同装置におけるピエゾチップの一例を概略的に示す断面図である。

第 12 図は同実施例における制御パラメータを示す波形図である。

第 13 図は同実施例の動作を示すフローチャート図である。

10 第 14 図は同局面の他の実施例の方法が適用される装置を概略的に示すブロック図である。

第 15 図は同実施例における分注様式を示すプローブ先端部の正面図である。

15 第 16 図は第 5 の局面の分注装置に対応した従来の分注装置を示す正面図である。

第 17 図は従来のピエゾ方式の分注装置を概略的に示すブロック図である。

第 18 図は従来のシリンジ方式の分注装置を概略的に示すブロック図である。

20

発明を実施するための最良の形態

第 1 図は本発明の液体分注装置の一実施例を概略的に表したものである。

25 4 は分注機構であるプリントヘッドであり、試薬などを分注するピエゾ素子を備えた 4 個の分注素子 10-1 ~ 10-4 が一列に並べられて装着されている。分注素子 10-1 ~ 10-4 の位置は固定されている。

分注素子 10-1～10-4 からの分注量を制御するために、分注素子 10-1～10-4 にかかる圧力を調整するための圧力制御部 7 が装置本体の前面に取り付けられており、分注素子 10-1～10-4 内の圧力を調整する摘み 8 が各分注素子 10-1～10-4 に対応して 4 個配
5 列されている。

分注しようとするサンプルプレートテーブルとともに画像として取り込むために画像読取り装置としてスキャナー 6 が配置されている。スキャナー 6 の位置も固定されている。

10 テーブル 2 は水平面内で移動できる可動テーブルであり、そのテーブル 2 上には、後で第 2 図を参照して示すように、サンプルプレート 50 が所定の位置に載置されている。テーブル 2 は平面内で移動し、分注時にはサンプルプレート 50 の指定された位置を分注素子 10-1～10-4 の下方に位置決めし、画像を取込み時にはテーブル 2 上の撮像すべき部分をスキャナー 6 の下方に位置決めする。

15 分注素子 10-1～10-4 から分注をするときに、先端部の画像を取り込み、分注の様子をモニタするために撮像装置として CCD カメラ 5 が配置されている。CCD カメラ 5 は、設置スペースを抑えるために、斜め上方から分注素子 10-1～10-4 の先端部の画像を取り込むように取り付けられている。分注素子 10-1～10-4 は互いに異なる
20 液を分注するものであり、サンプルプレート 50 などの所定の分注位置が下方に位置決めされた分注素子 10-1～10-4 が分注動作を行なう。分注動作を行なう分注素子 10-1～10-4 が変わったときに、その動作を行なう分注素子 10-1～10-4 の画像を取り込むように、カメラ 5 は分注素子 10-1～10-4 の配列に平行に移動できるように
25 取り付けられている。

テーブル 2、プリントヘッド 4、カメラ 5 及びスキャナー 6 は本体 9

a と蓋 9 b とからなるケース内に収納され、ケースの蓋 9 b はサンプルプレート 5 0 の交換の際など、随時を開けることができるようになっている。

第 2 図はテーブル 2 上に配置されたサンプルプレートなどを表したものである。

2 枚のサンプルプレート 5 0 がそれぞれ所定の位置に固定して載置できるようになっている。5 2 はメンブレンで、サンプルプレート 5 0 上に貼り付けられ、この分注装置で試薬やサンプルが分注されるものである。メンブレン 5 2 に固相化された試料は、例えば、S D S (ドデシル硫酸ナトリウム) ポリアクリルアミドゲル電気泳動やその他のクロマトグラフィーによって一次元方向に分離されて展開したタンパク質、ペプチド、糖、脂質、核酸等の分子又はそれらの混合物である。

メンブレン 5 2 への試料の固相化は、ゲルその他の泳動媒体に試料を展開させた後、メンブレン 5 2 に転写することにより行なうことができる。

このような固相化に使用されるメンブレンの材質としては、P V D F (polyvinylidene difluoride)、ニトロセルロース、ナイロン (登録商標) 又はその派生物等を挙げることができる。

メンブレン 5 2 上に展開して固相化されたスポット内の物質を検出するために、メンブレン 5 2 に固相化された試料成分に分注素子 1 0 - 1 ~ 1 0 - 4 から消化液や抽出液を分注することができる。

また、対象分子に結合するプローブとなる物質を分注することもできる。そのようなプローブとしては、対象分子が抗原である場合には抗体を使用する。一般的には、対象分子と特異的に反応する生体物質を使用することができる。また、幾つかの抗体や生体物質を組み合わせ使用することもできる。

試薬の分注は、メンブレン 5 2 上のスポットの存在する領域のみに行なうようにするのが好ましい。それにより、試薬の無駄を省くことができる。

対象物質を光学的に検出できるようにするためには、分注する試薬として対象物質と特異的に反応するプローブを含む一次試薬と、プローブと反応した後の対象物質を発色させる二次試薬を用いることができる。その場合、分注素子 1 0 - 1 ~ 1 0 - 4 のいずれかからまず一次試薬を分注し、その後一次試薬を分注した領域上に分注素子 1 0 - 1 ~ 1 0 - 4 の他のものから二次試薬を分注する。そのような二次試薬としては、
10 発色試薬や蛍光試薬を用いることができる。

また、対象分子にプローブを反応させた後、それを適当な手段により検出する方法として、発色試薬や蛍光試薬を分注することのほかに、金属イオンを反応させたり、又はこれらの方法を組み合わせることができる。そのような方法としては、金コロイド標識抗体を用いる方法や、
15 金属イオンに親和性をもつタンパク質等を Ni^{2+} キレート酵素などを用いて蛍光反応に導入する方法がある。

複数の分注素子 1 0 - 1 ~ 1 0 - 4 が設けられているので、テーブル 2 によりサンプルプレート 5 0 上の分注位置を移動させることにより、分注素子 1 0 - 1 ~ 1 0 - 4 を替えて複数の試薬を分注することができ
20 る。

各サンプルプレート 5 0 には複数のマーク b が設けられている。それらのマーク b はサンプルプレート 5 0 上に貼り付けられたメンブレン 5 2 上の分注位置を情報として作成するときの基準となるリファレンスポイントである。この例ではほぼ矩形の 4 つの隅にリファレンスポイント
25 b が設けられており、メンブレン 5 2 の画像とともにそれらのリファレンスポイント b もスキャナー 6 によって取り込まれる。サンプルプレー

ト 50 の 1 つの角は、サンプルプレート 50 の方位を示すために切り落とされている。

5 テーブル 2 上に設けられた領域 54 は、分注素子 10-1 ~ 10-4 による分注テストを行なうためのテストプリント部として設けられた領域である。そこにもろ紙が取り付けられており、テストプリント時の分注状態を CCD カメラ 5 で確認できるようになっている。

10 テーブル 2 上に設けられた領域 56 は、分注素子 10-1 ~ 10-4 のメンテナンス部であり、スポンジ 57 が設けられている。分注素子 10-1 ~ 10-4 の先端に液や汚れが付着した場合に、このメンテナンス部が分注素子 10-1 ~ 10-4 の下に移動させられ、そのスポンジ 57 によって分注素子 10-1 ~ 10-4 の先端についた液や汚れが拭き取られるようになっている。

15 また、テーブル 2 の表面にはテーブル 2 上に配置されるサンプルプレート 50 の位置の基準となるベースポイントとしてマーク a が設けられている。マーク a は、分注位置を情報として取り出す場合の基準となるものであり、またスキャナー 6 で取得した画像上の位置とテーブル 2 の動きとを合わせる基準となるものである。ヘッド 4 におけるそれぞれの分注素子 10-1 ~ 10-4 は同じ構造である。

20 微量分注方式に用いる液体分注装置の一例は、上に述べたピエゾ素子による分注方式のものである。そのような液体分注装置では、先端の吐出部につながる空間に充填された試薬を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出する。その場合、制御信号のパラメータは、ピエゾ素子への印加電圧の大きさ、印加電圧の立上がり時間、印加時間、印加電圧の立下がり時間のうちの少なくとも
25 1 つを含んだものとすることができる。

これに類似の液体分注装置として、インクジェット方式の液体吐出装

置で用いられている液体吐出素子を備えたものも用いることができる。

微量分注方式に用いる液体分注装置の他の例として、シリンジポンプによる分注方式の装置も用いることができる。その場合、制御信号のパラメータは、シリンジポンプのプランジャのストローク、速さ、加速の
5 うちの少なくとも1つを含んだものとすることができる。

分注素子として、ピエゾ素子を内蔵したピエゾチップ10を備えた分注機構の一例を第3図を用いて詳細に説明する。

下端に吐出口をもち上端に中空針16をもった液体吐出部としてのピエゾチップ10が、ネジ29により、液体分注装置のチップ保持部31
10 に着脱可能に取りつけられている。ピエゾチップ10はネジ29を緩めることにより取り外すことができ、ネジ29を締付けることにより固定することができる。ピエゾチップ10を着脱すると、分注位置のずれが生じる。そのために、後述するように、この実施例ではテーブル2上のベースポイントaを基準として分注位置を校正する。

15 分注液容器20は使い捨て可能なものであり、下端と上端に開口をもち、下端開口が蓋15により閉じられて内部に分注液を収容する容器である。下端開口の蓋15は弾性体セプタムであり、ピエゾチップ10の中空針16により貫通でき、かつその貫通した中空針16を引き抜くとその貫通穴を弾性によって閉じることのできる弾性部材により構成され
20 ている。蓋15を構成する弾性部材は、例えばゴムである。

容器20をチップ10上に装着し、中空針16により下端開口の蓋15を貫通して装着した状態で、容器20の上部からエアー導入ヘッド30を取り付けることができるようになっている。エアー導入ヘッド30は、容器20内の圧力を調整し、チップ10からの液の吐出量を調整す
25 るものである。

エアー導入ヘッド30の先端部にはシール部材32が設けられている。

シール部材 32 は例えば O リングである。エアー導入ヘッド 30 を容器 20 に対して押し付けることにより、シール部材 32 は容器 20 の開口部の内側面と接触して容器 20 の開口部を気密を保って封止し、エアー導入ヘッド 30 に圧力制御機構から送られるエアーにより容器 20 内の
5 圧力を制御できるようになる。

エアー導入ヘッド 30 を着脱可能に装着するためにアーム機構を備えている。アーム機構はアーム 33 とロック 36 を備え、エアー導入ヘッド 30 はアーム 33 の一端部で保持されている。アーム 33 はその基端部がピン 34 によって液体分注装置本体に回動可能に支持されている。
10 ロック 36 はピン 38 によってアーム 33 に回動可能に支持されており、基端部には鉤 40 が設けられている。鉤 40 は液体分注装置本体に固定された凸部 35 と係合して、容器 20 をチップ 10 上に装着した状態でロックできるようになっている。

エアー導入ヘッド 30 はアーム 33 に開けられた穴にスライド可能に
15 挿入され、バネ 41 によってエアー導入ヘッド 30 を容器 20 の方向に押し出すように付勢される。エアー導入ヘッド 30 の基端部はアーム 33 から突出し、その部分に鏝 45 が設けられていることによってエアー導入ヘッド 30 がアーム 33 から抜け出るのが防止されている。エアー導入ヘッド 30 の基端部は配管 44 を介して圧力制御機構に接続されて
20 いる。

ロック 36 を、ピン 38 を中心に鉤 40 が凸部 35 と係合する方向に付勢するためにアーム 33 とロック 36 の間には圧縮状態のコイルバネ 42 が挿入されている。

アーム 33 と液体分注装置本体の間にはバネ 43 がかけられており、
25 バネ 43 はアーム 33 を開く方向（図では時計周りの方向）に引っ張るように付勢している。

第3図の機構において、容器20を装着する場合は、容器20をチップ10上に置き、下方向に押して中空針16でセプタム15を貫通し、容器20内の溶液に中空針16を浸す。エアー導入ヘッド30はアーム33に保持されているため、アーム33を図で反時計方向に回転させることにより、エアー導入ヘッド30が容器20の開口部に装着され、容器20とエアー導入ヘッド30がシール部材32によって気密を保って接続される。またこのとき、鉤40は凸部35と係合してアーム33がロックされ、アーム33が開くように時計方向に回転するのが防止される。エアー導入ヘッド30はバネ41によって容器20の方向に押し付けられるように付勢されているので、アーム33をロックした状態で容器20とヘッド30の気密接続が維持される。

この状態でチップ10から液の吐出を行なうことができるようになる。

容器20を取り外す場合は、ロック36をアーム33の方向に押す。ロック36はピン38を中心に図で時計方向に回転し、鉤40と凸部35の係合が解除され、アーム33はバネ43の力によって図で時計方向に回転し、エアー導入ヘッド30が容器20から離れる。

この状態ではエアー導入ヘッド30はアーム機構とともにピン34を中心に回転するため、エアー導入ヘッド30と容器20の間が大きく開き、エアー導入ヘッド30のシール材32や、容器20の周辺の掃除などのメンテナンスがしやすくなる。

また、このようにアーム機構を用いてエアー導入ヘッド30を容器20に対して着脱できるようにすれば、容器20の着脱、及び容器20へのエアー導入ヘッド30の着脱を容易に行なうことができるようになる。

第1図に戻ってCCDカメラ5について説明する。

サンプル、試薬にかかわらず、液相を用いることの多い分析装置の分野では、分析の際に使用する溶液の量を減らす試みが行なわれている。

これは、貴重なサンプルの無駄を省くためや高価な試薬の使用量を減らすためのみならず、溶液間の生化学的な反応においては、溶液の量が少ないほど反応にかかる時間が短くてすむため、実験の処理効率をあげるために有効な方法だからである。

- 5 微量溶液で反応を実行するためには、サンプル又は試薬を微量に分注する分注装置が必要である。微量の液を分注するための方法として、実施例のピエゾ素子などの圧電素子を用いた方法のほか、バルブの開閉による方法、溶液を局所的に加熱してできる気泡を用いる方法など、様々なものが実用化されている。
- 10 微量な液体を目的の位置に分注する際には、圧電素子であれば素子への電圧の与え方、バルブを用いるのであれば開閉時間など、種々のパラメータの微妙な制御が要求される。これらのパラメータを最適化するため、また、数多くの位置に分注する際には分注時間も長くなるため、分注する液滴の形状をモニタして分注機のおかれている環境の変化や圧電
- 15 素子の経時変化に対応するために、分注素子先端部に形成される液滴の画像を撮像装置で取り込んでモニタすることが好ましい。CCDカメラ5はそのような撮像装置の一例である。

- 分注状態をモニタするためのCCDカメラ5を水平方向から角度をもたせて斜め上方に配置するようにしたことにより、可動テーブル2と干渉することなく可動テーブル2の移動範囲内に設置することができ、分注装置が小型になる。
- 20

- 分注素子先端部を挟んでCCDカメラ5とは反対側の位置に光源を配置してもよく、その場合、その光源はその発する光が対象物であるサンプルプレート50の表面で反射し分注素子先端部を経由してCCDカメラ5に入射する方向に向けられる。このような光源を設けることにより、
- 25 分注素子先端部に形成されるサンプル又は試薬の滴をモニタする場合に

は、その滴の画像を透過光で撮像することができるようになり、より鮮明な画像を得て正確なモニタを行なうことができるようになる。さらに、この光源を分注のタイミングと同期させて点灯することにより、液滴を静止画像のように取り込むことができる。

- 5 C C Dカメラ5は分注素子先端部の画像とともに分注素子の下方にあるサンプルプレート表面の画像も撮像するように設定しておくこともできる。その場合には、分注素子先端部のモニタとともに、サンプルプレート表面の状態もモニタできるようになり、より多くの情報を得ることができる。例えば、目的とする位置に的確にサンプルや試薬が分注でき
- 10 ているかどうかを確認できるようになったり、また例えば、サンプルや試薬が分注される対象物が膜の場合、分注前後の膜の状態を観察したり、反応中の膜状態の経時変化の観察をしたりすることも可能になる。

- この分注装置の用途として、例えばP V D F (polyvinylidene difluoride) 膜のような固相に試薬を分注するものがあげられる。P V
- 15 D F 膜には、クロマトグラフィーにより展開したスポットが転写させられており、そのスポットを発色させるために、試薬が分注される。そのような固相として使用できるものとしては、P V D F 膜の他に、ニトロセルロースやナイロン（登録商標）なども用いることができる。

第4図は第1図の装置の機能をブロック図として示したものである。

- 20 60はスキャナーなどの画像読取り装置6が読み取った画像を表示するモニター部である。分注位置指定部62はモニター部60に表示されたメンブレンなどの対象物50の画像に基づいて対象物50上の分注位置を指定するためのものである。分注制御部64は分注位置指定部62が指定した対象物上の分注位置が分注素子10の分注素子の下方にくる
- 25 ように対象物と分注素子との相対的位置決めを行ない、分注素子10による分注動作を制御するものである。分注素子10がピエゾ素子を備え

たものである場合には、分注制御部 6 4 は圧力制御部 7 により分注素子 1 0 内の圧力を調整し、分注制御ユニット 6 6 によりピエゾ素子への電圧印加を制御してピエゾ素子から液を吐出する。

5 分注位置情報作成部 6 8 は、分注位置指定部 6 2 が指定し分注動作がなされた対象物 5 0 上の分注位置に関する分注位置情報を作成するものである。分注位置情報作成部 6 8 は作成した分注位置情報を外部に出力することができる。

10 対象物 5 0 には第 2 図に示されるように対象物内の位置の基準となるリファレンスポイント b を複数個設けておき、画像読取り装置 6 が対象物 5 0 の画像とともにリファレンスポイント b の画像も読み取るようにする。これにより、分析位置情報作成部 6 8 は分析位置指定部 6 2 が指定した対象物 5 0 上の位置を複数のリファレンスポイント b を基にして作成するものとすることができ、対象物をいったん取り外し、再びテーブル 2 に取りつけた場合にもスキャナー 6 で画像を取得すれば、リファ
15 レンスポイント b を基に正確に位置決めすることができるようになる。また、対象物 5 0 を分析装置などに移動させた場合にも、そのリファレンスポイント b を基にしてその分注位置情報から対象物 5 0 内での分注位置に正確に位置決めすることができるようになる。

20 対象物を支持するテーブル 2 はテーブル駆動機構 6 5 により駆動されて平面内で移動し、分注制御部 6 4 により指示された所定の位置に位置決めされる。テーブル 2 上には、基準となるベースポイント a を複数個設けておき、画像読取り装置 6 が対象物 5 0 の画像とともにベースポイント a の画像も読み取るようにし、分析位置情報作成部 6 8 は対象物 5 0 上の位置を複数のベースポイント a を基にして作成することもできる
25 ものとすることができる。これにより、対象物 5 0 内での分注位置情報をベースポイント a を基にして正確に定めることができるようになる。

サンプル又は試薬を滴下する分注素子 10 は着脱可能になっており、分注素子 10 の分注位置を校正するための校正部 72 を備えている。校正部 72 は、分注素子 10 によりテーブル 2 上の所定の位置に分注を行なったときの画像読取り装置 6 による読取り画像に基づいて分注位置を検出し、同時に読み取ったテーブル上の基準となるベースポイントを基にして分注位置の校正を行なう。校正のための分注は、例えば図 2 に示すテーブル 2 上の試薬などを分注すると発色するようなメンブレン 53 による 3 つの点で示すような、予め定められた複数の位置で行なう。この校正は、分注素子を装着するたびに行なう。

10 上記の実施例は分注装置に本発明を適用した場合を例にして説明しているが、求めようとする位置情報は分注位置の情報に限らず、メンブレンや泳動媒体などの画像を画像読取り装置で読み取り、その画像中のスポットなど検出された位置の情報を作成する場合にも本発明を同様に適用することができる。

15 第 5 の局面の分注装置の一実施例について説明する。

第 5 図は同局面の分注装置の一実施例を示したものである。試薬（又はサンプル）を分注する分注機構 102 は、その下端にノズルを有し、微量の液を滴下できるようになっている。分注機構 102 の下部には可動テーブルとしての X-Y テーブル 104 が配置されており、X-Y テーブル 104 上には試薬の分注される対象物が載置される。X-Y テーブル 104 は、対象物を支持する面を図で紙面垂直方向（Y 方向）に駆動する Y 駆動機構 104Y と、Y 駆動機構 104Y に取り付けられ、対象物を支持する面を図で横方向（X 方向）に駆動する X 駆動機構 104X とを備えている。X-Y テーブル 104 の対象物支持面はその Y 駆動機構 104Y と X 駆動機構 104X により水平面内で Y 方向と X 方向に移動し、支持面上に載置された対象物を分注機構 102 のノズルの下方

に位置決めする。

撮像装置 106 は例えば CCD カメラであり、撮像装置 106 の受光軸 110 が水平方向から角度 θ をもつように、撮像装置 106 は分注機構 102 のノズル先端部の斜め上方に取り付けられている。撮像装置 106 は分注機構 102 のノズル先端部に形成される液滴の画像を取り込むように設定されている。

撮像装置 106 が取り付けられている位置の平面上の位置は、X-Y テーブル 104 の移動範囲内にあるが、X-Y テーブル 104 がその移動範囲内で移動しても撮像装置 106 と接触しないように、撮像装置 106 の取付け位置は X-Y テーブル 104 の上方に設定されている。

撮像装置 106 の受光軸 110 と水平面のなす角 θ には適当な範囲が存在する。 θ は少なくとも撮像装置 106 が X-Y テーブル 104 と干渉しないだけの大きさをもち、分注機構 102 のノズル先端に形成されるサンプル又は試薬の液滴の画像を取り込むのに支障のない範囲に設定される。そのような角度 θ としては、15～45 度程度が適当である。

ノズル先端を挟んで撮像装置 106 と反対側の位置で、X-Y テーブル 104 の上方には、光源 108 が取り付けられており、撮像装置 106 が透過光で撮像できるようになっている。

第 6 図に示されるように、光源 8 から発した光 112 が X-Y テーブル 104 上の対象物 114 の表面で反射し、分注機構 102 のノズル 120 の先端部に形成された液滴 122 を経由し、撮像装置 106 の受光軸 110 に沿って撮像装置 106 に入射するように、光源 108、撮像装置 106、ノズル 120 及び対象物 114 の相対的な位置関係が設定されている。

撮像装置 106 の被写界深度は、ノズル先端部の液滴 122 及びその下にある対象物 114 の表面にも焦点が合うように設定されていること

が好ましい。これにより、ノズル先端部の液滴 1 2 2 の状態と、対象物 1 1 4 の表面の状態を同時に画像として取り込みモニタすることができる。

この分注装置の用途として、例えば P V D F (polyvinylidene difluoride) 膜のような固相に試薬を分注するものがあげられる。P V D F 膜には、薄層クロマトグラフィーにより展開したスポットが転写させられており、そのスポットを発色させるために、試薬が分注される。そのような固相として使用できるものとしては、P V D F 膜の他に、ニトロセルロースやナイロン（登録商標）なども用いることができる。

10 X-Yテーブル 4 を移動させて多数の分注位置でノズル先端から試薬やサンプルの分注を繰り返す。その際、ノズル先端から滴下する液滴の形状をモニタするときに、ノズル 1 2 0 からの液滴 1 2 2 の滴下開始から撮像装置 1 0 6 が画像を取り込むタイミングを一定にすることにより、それらの液滴を同じタイミングの画像として処理することができるよう
15 になる。

そのような画像の取込みを実現する 1 つの方法として、光源 1 0 8 としてストロボを使用し、撮像装置 1 0 6 は連続して撮像するようにし、ノズル 1 2 0 からの滴下開始からストロボを点灯させるまでの時間を一定にする方法を挙げることができる。これにより、多数の液滴を同じタイ
20 ミングで撮像して液滴の形状をモニタするのが容易になる。このような液滴形状のモニタは、多数繰り返される液滴の形状が一定になるように、サンプルや試薬を分注する分注機構のピエゾ素子への印加電圧やバルブの開閉などを制御するのに利用することができる。

光源 1 0 8 はストロボに限らず、連続して発光するものであってもよ
25 く、その場合は撮像装置 1 0 6 の方で液滴 1 2 2 滴下開始から一定の時間に画像を取り込むような制御をすればよい。

第7図は第6の局面の一実施例の分注装置を概略的に表したものである。201はピエゾチップによる分注機構で、後で示す第8図に示されるようなピエゾチップが設けられている。203はそのピエゾチップから吐出された液滴であり、分注機構201の下部に保持された容器やプレートなどのターゲット205に分注される。分注機構201の先端にある吐出部の画像を取り込んでモニタするために撮像装置としてCCDカメラ204が配置されている。CCDカメラ204は吐出部の状態とともに、吐出される液滴203も同時に撮像することができる。撮像装置としてはCCDカメラに限らず、他のカメラを用いてもよい。

10 CCDカメラ204は分注機構1の先端部を水平方向から撮像する。水平から傾斜をもって斜め上方向から撮像してもよいが、吐出部の先端の状態をより正確にモニタするためには、水平方向から撮像するのが好ましい。

分注機構201の先端部の画像をより正確に取り込むために、この実施例では透過光で撮像できるように、CCDカメラ204の光軸上には、分注機構1の先端部を挟んでCCDカメラ204と反対側に光源2が配置されている。光源202としては時間的に連続した光を発光するものでもよいが、この実施例としてはストロボを使用する。ストロボの場合、液滴203が分注機構201から吐出されるタイミングと同期して発光するように設定することができ、その場合にはカメラ204を連続して作動させている場合でも、ストロボ202が発光した場合にのみ鮮明な画像が取り込まれる。その鮮明な画像は、順次吐出される液滴203の画像が同じタイミングで取り込まれたものであるため、あたかも静止画像のような情報が得られる。そのため液滴203の状態をモニタするのに好都合である。

206は分注制御ユニットで、分注機構201のピエゾ素子に電圧を

印加することにより吐出を行なう。また、ストロボ 202 の発光するタイミングは、分注制御ユニット 206 により分注機構 201 の piezo 素子への電圧印加のタイミングに同期させて分注機構 201 からの液滴吐出の一定時間後に発光するように制御される。

- 5 208 は圧力制御機構であり、分注機構 201 の液を充填する空間であるリザーバに充填されたサンプルや試薬などの吐出液が常に一定の圧力を保つように保持するものである。圧力制御機構 208 は、この発明において吐出動作開始前の吐出部先端の液面を調製するためにも使用される。
- 10 207 は制御コンピュータであり、分注制御ユニット 206 を制御して分注動作を制御するとともに、CCD カメラ 204 が撮像した画像を記憶する記憶装置を備え、分注機構 201 における piezo チップのリザーバに液を充填する前の吐出部の画像で記憶装置に記憶された画像とリザーバに液を充填した後の画像とを比較し、液が吐出部から現れた後、
- 15 液充填前の画像との差異がなくなるまで後退するように圧力制御機構 208 を制御する制御装置の機能も実現している。

第 8 図は分注機構 201 における piezo チップの一例を概略的に示したものである。

- 20 piezo チップは、リザーバ 232 から先端の吐出部 230 の孔につながる流路を備えており、リザーバ 232 又は流路にある液を、piezo 素子を備えた駆動部 234 により押圧することにより吐出部 230 から液を吐出する。piezo 素子の駆動は、分注制御ユニット 6 により制御される。リザーバ 232 のサンプルや試薬が減少してきた場合でも一定の圧力状態を保つように、リザーバ 232 には圧力制御機構 208 が接続さ
- 25 れている。

分注制御ユニット 206 が piezo 素子の駆動を制御するパラメータは、

ピエゾ素子への印加電圧の大きさ、印加電圧立上がり時間、印加時間、印加電圧立下がり時間の全て、又はそのうちの少なくとも1つである。

第9図により、この実施例で分注動作開始前の吐出部先端部の液面状態を調製する動作を説明する。この実施例は制御コンピュータ7により
5 自動的に調整を行う場合を説明しているが、この動作を吐出部先端部の画像を見ながらマニュアルで行なうこともできる。

分注を開始する前に、まず溶液充填を実行する。ピエゾチップ先端はCCDカメラ204の画像を取り込むことで確認できる。

制御コンピュータ7によりピエゾチップへの溶液充填を指示すると、
10 制御コンピュータ207はまずCCDカメラ204で充填前のピエゾチップ先端の画像を取得し保持する。この画像を画像(a)とする。

次に、制御コンピュータ207は、圧力制御機構208を制御し溶液を加圧してピエゾチップ先端方向に押し出す。このとき制御コンピュータ7はCCDカメラ204を用いてピエゾチップ先端の画像を定期的に取り込み、先にとった充填前の画像(a)との差分を取る。その差に変化があれば溶液がピエゾチップ先端から余分に出ていることになるので、その状態を検知すると、圧力制御にフィードバックをかけていく。この間も制御コンピュータ207はCCDカメラ204を用いてピエゾチップ先端の画像を定期的に取り込んでおり、先にとった充填前の画像(a)
20 との差分を取る動作を続けている。圧力制御に定期的にフィードバックをかけていって、余分液量がなくなったことを画像の差分から検知したところでフィードバックを止め、その状態を保持する。

第10図は第7の居面の一実施例の方法が適用される装置を概略的に表したものであり、ピエゾ方式の分注装置を用い、液滴の大きさを自動的に求め、一定にする制御も自動的に行なう場合を示したものである。
25

ピエゾチップ302から吐出される液滴306の画像を取り込むため

に、撮像装置として、ピエゾチップ 302 から吐出される液滴 6 に向けた CCD カメラ 320 が設けられている。322 は CCD カメラ 320 が取り込んだ画像を記憶する画像記憶部である。CCD カメラ 320 による画像の取込みは、液滴 6 が吐出されるタイミングと同期させるか又は非同期で取り込む。

324 は画像処理部であり、画像処理部 324 は画像記憶部 322 に記憶されている画像を二値化や輪郭抽出などの画像処理を実施してその液滴の直径や半径などの大きさを求めて、分注量を計算する。画像処理部 324 が画像処理する液滴の画像は、CCD カメラ 320 で液滴の吐出と同期させて取り込んだ画像の場合は、それぞれの液滴について吐出から同じ時間での画像である。非同期で取り込んだ場合は、一つの画像について CCD カメラ 320 により時系列に複数の画像が取り込まれるが、その内で各液滴について同じ場所を通過する液滴の画像を採用して画像処理部 324 で画像処理する。

326 は画像処理された液滴の画像を表示する画像処理部である。また、画像処理部 324 で画像処理されて求められた分注量はピエゾ分注制御部 304a に送られる。ピエゾ分注制御部 304a では次から吐出される分注量（液滴 6 の大きさ）が予め設定された設定値に等しくなるようにピエゾチップ 302 の駆動を制御していく。

ピエゾチップ 302 としては、例えば第 11 図に示されるように、先端の吐出部 330 の孔につながる液溜め 332 を、ピエゾ素子を備えた駆動部 334 により押圧することにより吐出部 330 から液を吐出する。液溜め 332 のサンプルや試薬が減少してきた場合でも一定の圧力状態を保つように、液溜め 332 には加圧部（図示略）が接続されている。

ピエゾ分注制御部 304a がピエゾチップ 2 の駆動を制御するパラメータは、第 12 図に示されるように、ピエゾ素子への印加電圧の大きさ

V_0 、印加電圧立上がり時間 t_1 、印加時間 t_2 、印加電圧立下がり時間 t_3 の全て、又はそのうちの少なくとも1つである。

第13図にこの実施例の動作をまとめて示す。

5 予め設定されたピエゾチップ制御パラメータでピエゾチップ302の
駆動を制御し、液滴6を吐出する。その液滴306の画像をCCDカメラ
320が液滴の吐出と同期して又は非同期で取り込み、画像記憶部3
22に記憶する。画像処理部324は画像記憶部322に記憶されてい
る画像を二値化や輪郭抽出などの画像処理を実施してその液滴の直径や
半径などの大きさを求めて、分注量を計算する。ピエゾ分注制御部30
10 4aはその分注量が所定の値である場合は、ピエゾチップ制御パラメ
ータを変更しないで、ピエゾチップ302の駆動を繰り返していく。しか
し、その分注量が所定の値でない場合は、ピエゾチップ制御パラメ
ータを変更し、ピエゾ分注制御部304aは次から吐出される分注量が所定
の値に等しくなるようにピエゾチップ302の駆動を制御する。

15 第14図は他の実施例の方法が適用される装置を概略的に表したも
のであり、シリンジポンプによる分注装置を用い、液滴の大きさを自動的
に求め、一定にする制御も自動的に行なう場合を示したものである。

シリンジポンプ310につながるプローブ312からの液滴6の吐出
を、シリンジポンプ310を作動させるモータ14をシリンジ分注制御
20 部318aにより制御して駆動することにより行なう。プローブ312
の先端にはディスポーザブルチップ316が設けられる。

液滴306の画像を取り込むCCDカメラ320、画像記憶部322、
画像処理部324、及び画像表示部326は第10図に示されたものと
同じである。

25 シリンジ分注制御部318aは、画像処理部324から液滴306の
直径や半径などの液滴の大きさに関するデータを取り込み、次から吐出

される液滴 306 の大きさが予め設定された設定値に等しくなるようにモータ 314 の駆動を制御していく。

シリンジ分注制御部 318a がモータ 314 の駆動を制御するパラメータは、プランジャのストローク、速度、加速度の全て又はそのうちの
5 少なくとも 1 つである。

第 15 図に示されるように、シリンジ方式で数百 nL ~ 数 μ L の分注量の液滴 306 を容器 340 やプレート 342 に分注する場合は、ディスポーザブルチップ 316 の先端（ディスポーザブルチップ 316 を用いない場合はプローブ 312 の先端）に液滴 306 が玉状にぶら下がる
10 ので、その状態の液滴 6 を CCD カメラ 320 により画像として捉え、画像処理部 322 にて、2 値化や輪郭抽出などの画像処理を実施し、液滴の直径又は半径を求めて、分注量を計算する。シリンジ分注制御部 318a は、モータ 14 の駆動を制御する際、求められた液滴 306 の大きさに該当する液量が目的の分注量より多ければプランジャを戻し、足
15 らなければプランジャを押すことにより、分注量をリアルタイムで制御し、プローブ又はディスポーザブルチップの液滴 306 を容器 340 又はプレート 342 に分注する。

本発明をシリンジポンプによる分注方式に適用する場合、チップ 316 としてディスポーザブルのチップでかつチップの中にフィルターや担
20 体を保持しているチップを用いて分注する場合にも全く同様に適用することができる。

産業上の利用可能性

本発明の液体分注装置は、例えば、メンブレン上に展開して固相化された物質を質量分析などの試料とするためにメンブレン上に試薬などを
25 分注するための方法及び装置などとして利用することができる。

請 求 の 範 囲

1. サンプル又は試薬を滴下する分注素子を備えた分注機構と、
下方の画像を読み取る画像読取り装置と、

5 サンプル又は試薬が分注される対象物を上面に支持し、水平面内で移動して前記対象物を少なくとも前記分注素子の下方の分注位置及び前記画像読取り装置の下方の画像読取り位置に位置決めする可動テーブルと、
前記画像読取り装置が読み取った画像を表示するモニター部と、
前記モニター部に表示された前記対象物の画像に基づいて対象物上の
10 分注位置を指定する分注位置指定部と、

前記分注位置指定部が指定した対象物上の分注位置が前記分注機構の分注素子の下方にくるように前記対象物と分注素子との相対的位置決めを行ない前記分注機構による分注動作を制御する分注制御部とを備えた液体分注装置。

15

2. 前記分注機構は分注素子を複数個備えている請求の範囲第1項に記載の液体分注装置。

3. 前記分注位置指定部が指定し分注動作がなされた対象物上の分注
20 位置に関する分注位置情報を作成する分注位置情報作成部をさらに備えた請求の範囲第1項又は第2項に記載の液体分注装置。

4. 前記分注位置情報作成部は作成した分注位置情報を外部に出力できるものである請求の範囲第1項から第3項のいずれかに記載の液体分
25 注装置。

5. 前記分注位置指定部は前記モニター部に表示された前記対象物の画像上で分注位置を指定するものである請求の範囲第1項から第4項のいずれかに記載の液体分注装置。

5 6. 前記分注素子の先端部を撮像する撮像装置をさらに備えている請求の範囲第1項に記載の液体分注装置。

7. 前記分注素子のうち分注動作を行なう分注素子の先端部を撮像する撮像装置をさらに備え、該撮像装置は分注動作を行なう分注素子の変更に伴って移動できるように移動機構に支持されている請求の範囲第2項に記載の液体分注装置。

10

8. サンプル又は試薬を滴下する分注素子が着脱可能になっている分注機構と、

15 下方の画像を読み取る画像読取り装置と、

サンプル又は試薬が分注される対象物を上面に支持し、水平面内で移動して前記対象物を少なくとも前記分注素子の下方の分注位置及び前記画像読取り装置の下方の画像読取り位置に位置決めする可動テーブルと、

前記分注機構により前記可動テーブル上の所定の位置に分注を行なったときの前記画像読取り装置による読取り画像に基づいて分注位置を検出し、同時に読み取った前記可動テーブル上の基準となるベースポイントを基にして分注位置の校正を行なう校正部とを備えた分注装置。

20

9. 前記分注機構は分注素子を複数個備えており、前記校正部は分注素子のそれぞれについて校正を行なうものである請求の範囲第8項に記載の分注装置。

25

10. テーブル上の対象物の画像を読み取る画像読取り装置と、

前記画像読取り装置が読み取った画像を基にして、その画像中で指定された位置の情報又は検出された位置の情報をその対象物上の基準となる複数のリファレンスポイントを基にして作成する位置情報作成部とを備えた位置情報読取り装置。

11. 前記画像読取り装置が読み取った画像を表示するモニター部と、前記モニター部に表示された前記対象物の画像に基づいて対象物上の位置を指定する位置指定部とをさらに備え、

10 前記位置情報作成部は前記位置指定部が指定した対象物上の位置の情報を作成するものである請求の範囲第10項に記載の位置情報読取り装置。

12. 前記画像読取り装置は対象物の画像とともに前記テーブルの画像も読み取るものであり、

15 前記位置情報作成部は前記対象物上の位置をテーブル上の基準となる複数のベースポイントを基にして作成するものである請求の範囲第10項又は第11項に記載の位置情報読取り装置。

20 13. 前記分注位置情報作成部は作成した分注位置情報を外部に出力できるものである請求の範囲第10項から第12項のいずれかに記載の位置情報読取り装置。

25 14. サンプル又は試薬が分注される表面をもつ板状体であって、前記表面内に位置の基準となる複数のマークを備えているサンプルプレート。

15. サンプル又は試薬を滴下するノズルを備えた分注機構と、

サンプル又は試薬が分注される対象物を上面に支持し、水平面内で移動して前記対象物を前記ノズルの下方に位置決めする可動テーブルと、

5 平面上は前記可動テーブルの移動範囲内にあって、前記可動テーブルと接触しない上方の位置に取り付けられ、前記ノズルの先端部を斜め上方から撮像する撮像装置とを備えた分注装置。

16. 前記ノズルの先端部を挟んで前記撮像装置とは反対側の位置に光源が配置されており、前記光源はその発する光が前記対象物の表面で

10 反射し前記ノズルの先端部を経由して前記撮像装置に入射する方向に向けられている請求の範囲第15項に記載の分注装置。

17. 前記撮像装置は前記ノズルの先端部に形成される液滴の形状を前記ノズル先端部の画像として撮像する請求の範囲第15項又は第16

15 項に記載の分注装置。

18. 前記撮像装置は前記ノズルの先端部の画像とともに前記ノズルの下部にある前記対象物表面の画像も撮像するように設定されている請求の範囲第15項から第17項のいずれかに記載の分注装置。

20

19. サンプル又は試薬を滴下するノズルの斜め上方に撮像装置を設置して、そのノズルから滴下する液滴の状態を前記撮像装置により撮像することにより分注状態をモニタすることを特徴とするモニタリング方法。

25

20. 吐出部が下向きの開口をもち、その吐出部につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾチップと、前記空間に充填された液の圧力状態を調整できる圧力制御機構と、前記吐出部の画像を撮像する

5 撮像装置を備えた分注ユニットにおける分注方法において、

前記空間に液を充填する前の前記吐出部の画像を前記撮像装置により取り込んで記憶させておき、

前記ピエゾチップからの分注動作を開始する前の準備段階として、前記空間に液を充填した後、前記撮像装置により前記吐出部の画像を取り
10 込んで液充填前の画像との差異を求めながら前記圧力制御機構を制御することにより、液が前記吐出部から現れた後、液充填前の画像との差異がなくなるまで後退させる工程とを備えた分注方法。

21. 前記圧力制御機構の制御を前記撮像装置により取り込んだ画像
15 に基づいて自動で行なわせる請求の範囲第20項に記載の分注方法。

22. 吐出部が下向きの開口をもち、その吐出部につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾチップを備えた分注ユニットと、

20 前記空間に充填された液の圧力状態を調整できる圧力制御機構と、
前記吐出部の画像を撮像する撮像装置と、

前記撮像装置が撮像した画像を記憶する記憶装置と、

前記空間に液を充填する前の前記吐出部の画像で前記記憶装置に記憶された画像と前記空間に液を充填した後の画像とを比較し、液が前記吐
25 出部から現れた後、液充填前の画像との差異がなくなるまで後退するよう
に前記圧力制御機構を制御する制御装置とを備えた分注装置。

23. 前記撮像装置は前記吐出部の画像を水平方向から撮像するように設置されている請求の範囲第22項に記載の分注装置。

24. 先端の吐出部から液滴を吐出する分注ユニットにおける分注方法において、

前記吐出部から吐出された液滴の画像を取得するステップと、

その取り込んだ画像に基づいて液滴の大きさを求めるステップと、

その求めた液滴の大きさに基づいて液滴の分注量が所定値になるように前記分注ユニットの吐出駆動部への制御信号のパラメータを調節する
10 ステップとを備えた分注方法。

25. 前記分注ユニットは、先端の吐出部につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾヘッドを備えたピエゾ分注方式のものである
15 請求の範囲第24項に記載の分注方法。

26. 前記制御信号のパラメータは、前記ピエゾ素子への印加電圧の大きさ、印加電圧の立上がり時間、印加時間、印加電圧の立下がり時間のうちの少なくとも1つを含んでいる請求の範囲第25項に記載の分注
20 方法。

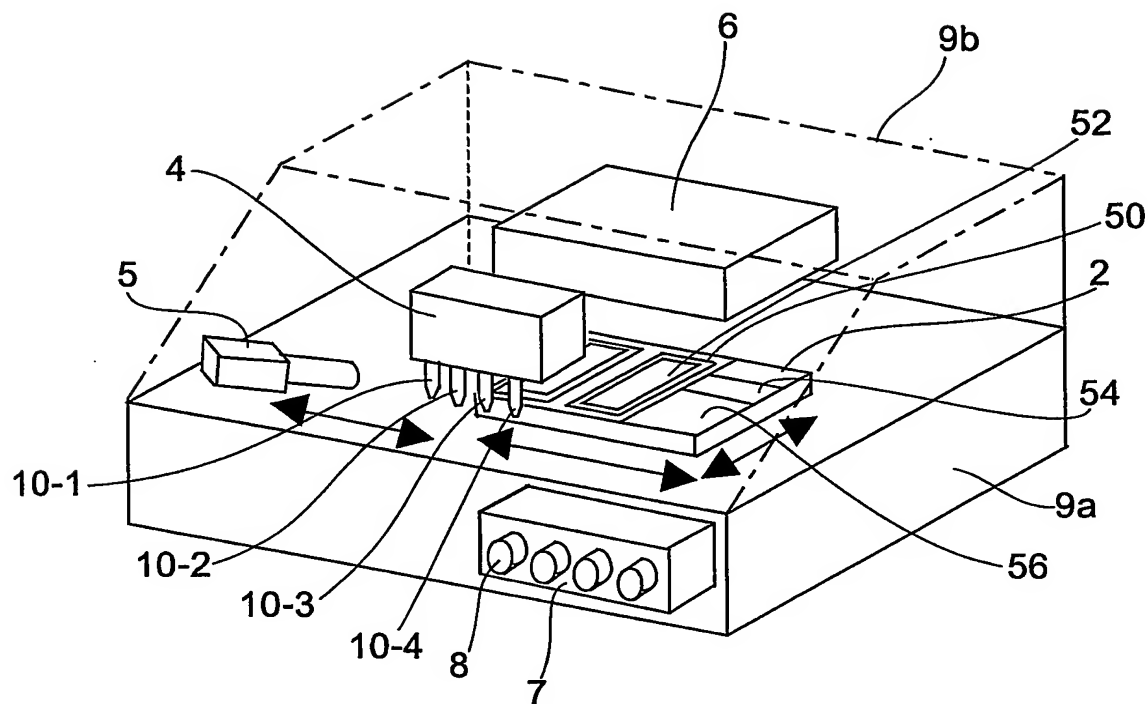
27. 前記分注ユニットはシリンジポンプによる分注方式のものである請求の範囲第24項に記載の分注方法。

25 28. 前記制御信号のパラメータは、前記シリンジポンプのプランジヤのストローク、速さ、加速のうちの少なくとも1つを含んでいる請求

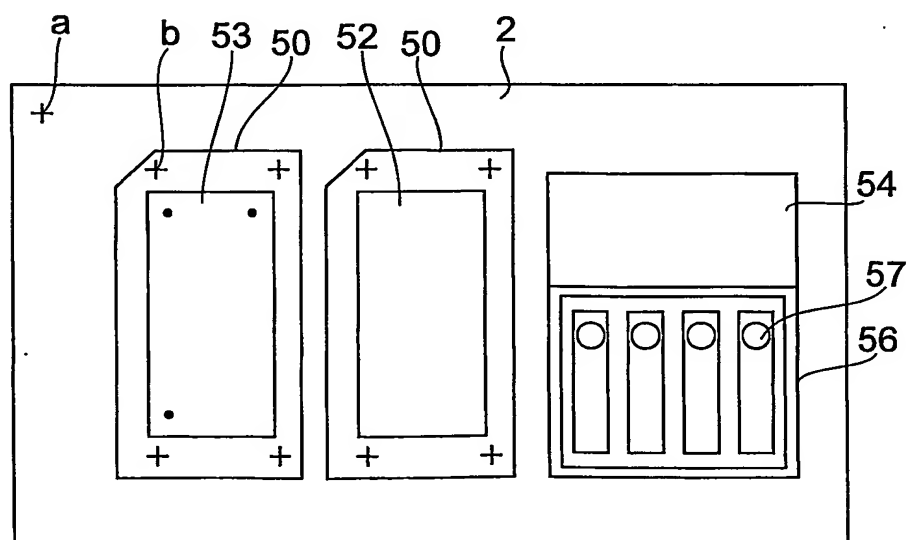
の範囲第 27 項に記載の分注方法。

29. 液滴の大きさを求める画像は、前記吐出部の先端に玉状にぶら下がった状態の液滴の画像である請求の範囲第 27 項又は第 28 項に記載の分注方法。

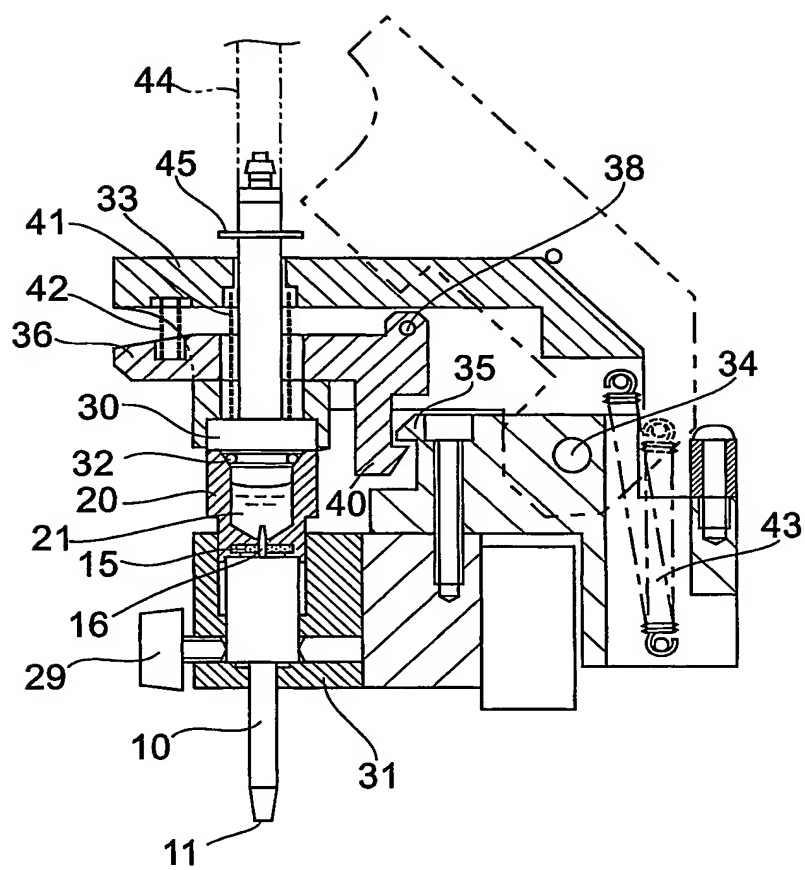
第1図



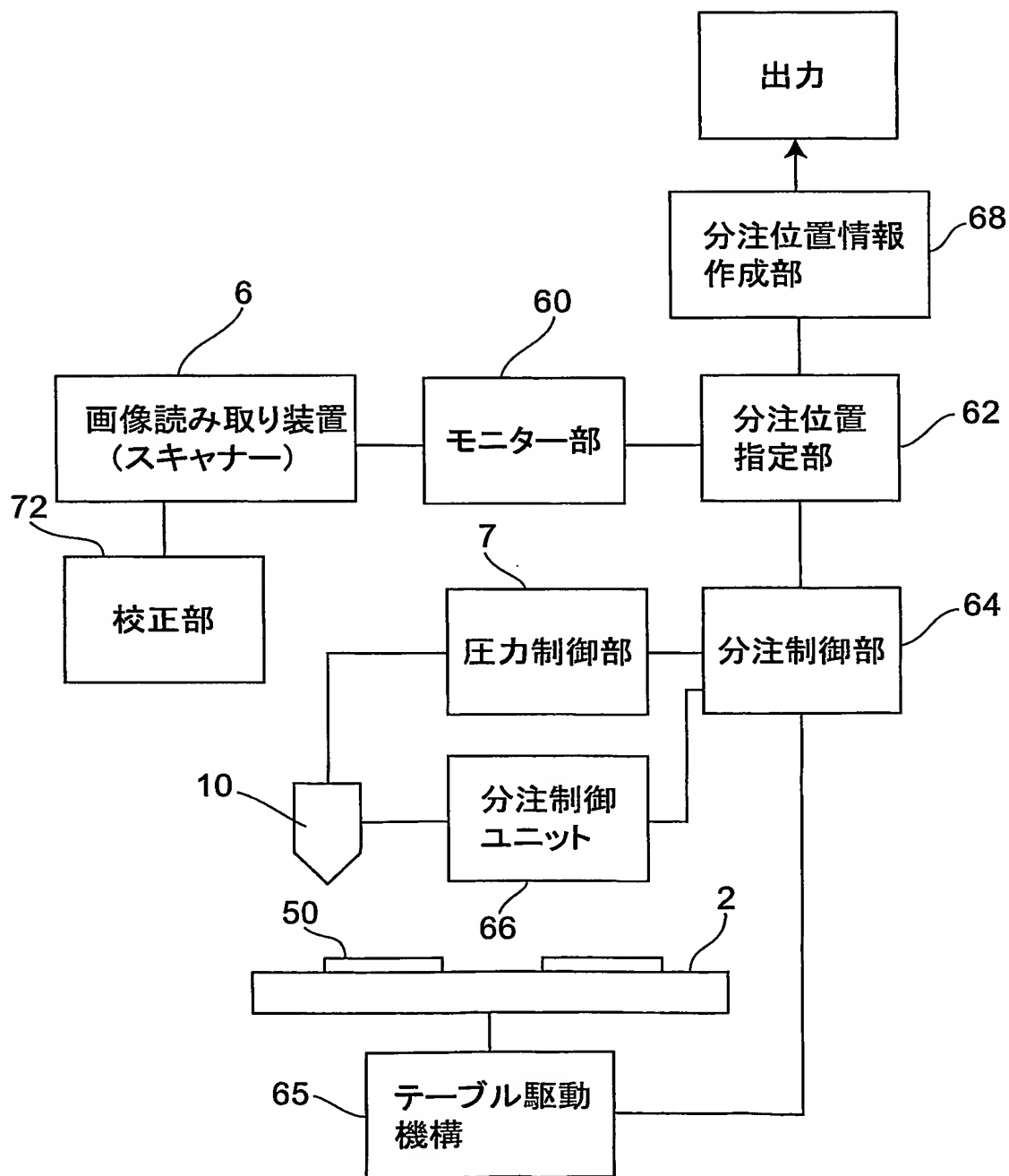
第2図



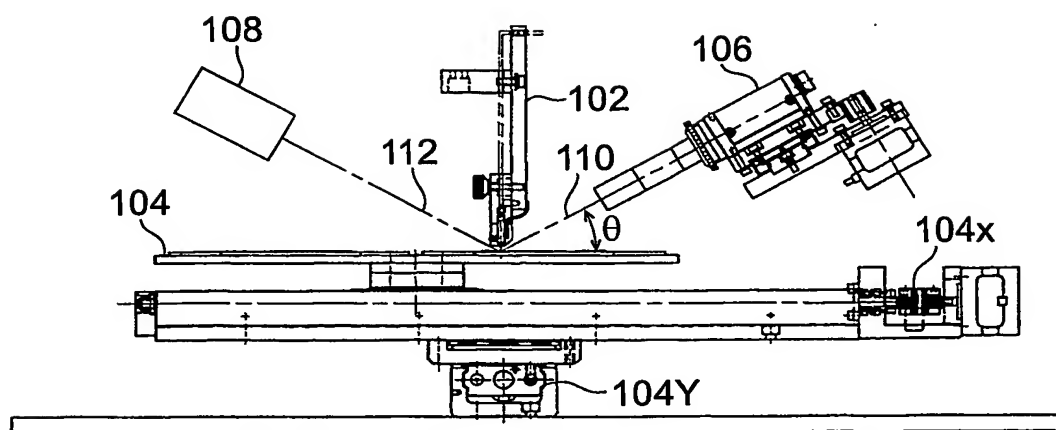
第3図



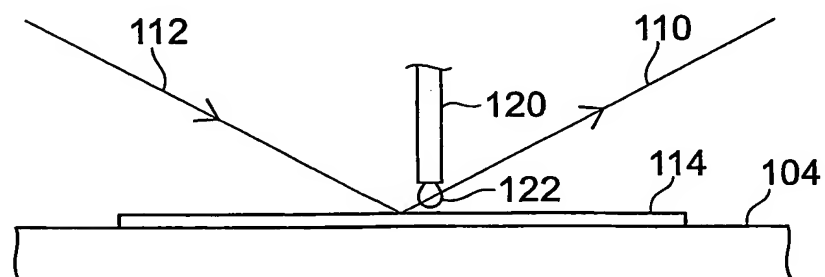
第4図



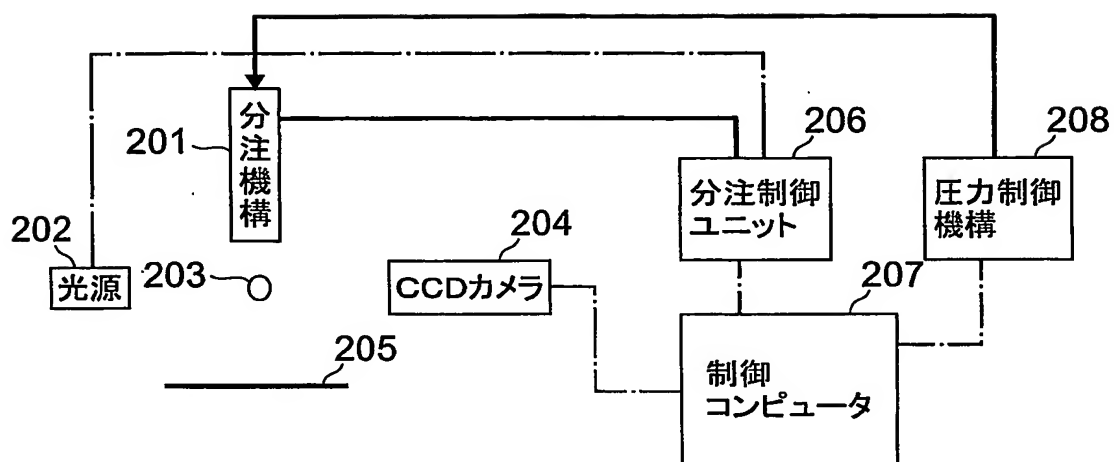
第 5 図



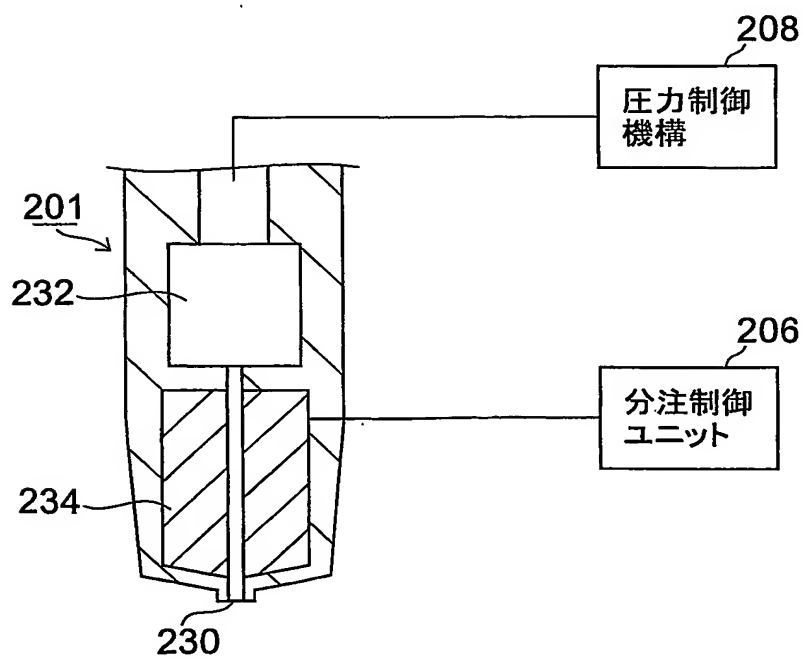
第 6 図



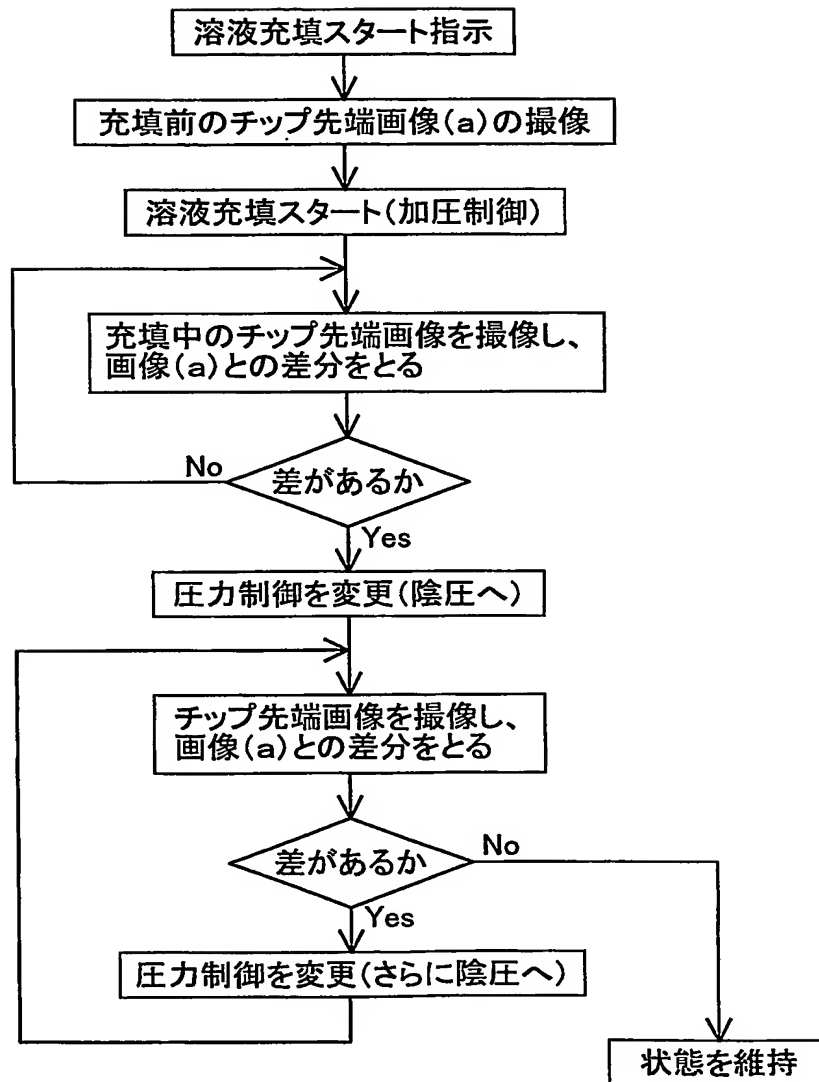
第7図



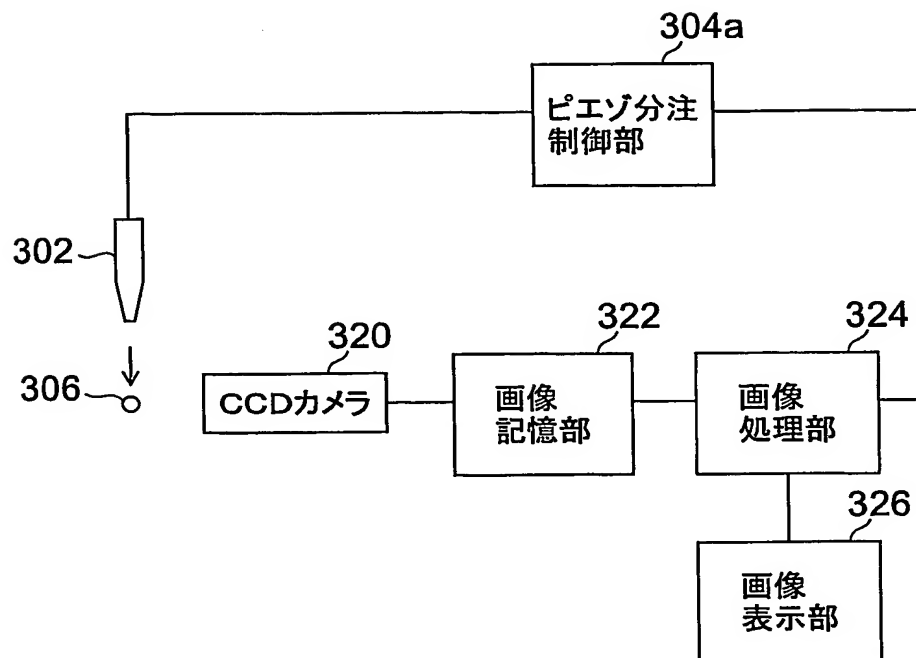
第8図



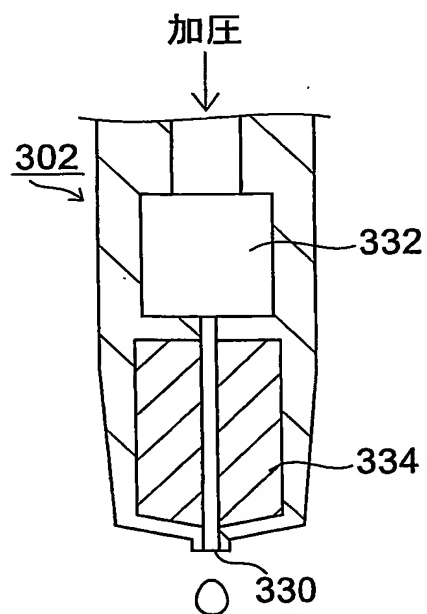
第9図



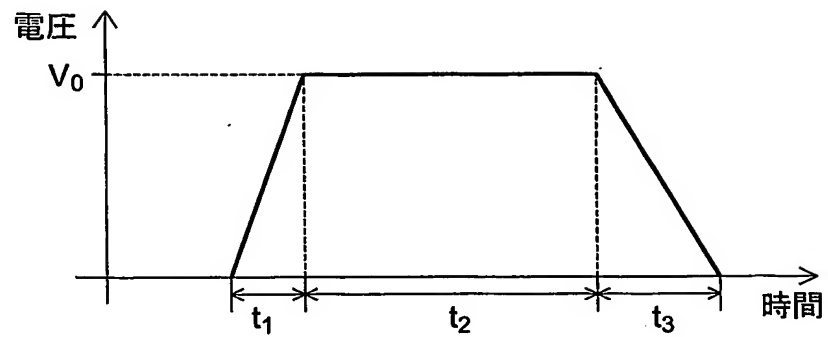
第10図



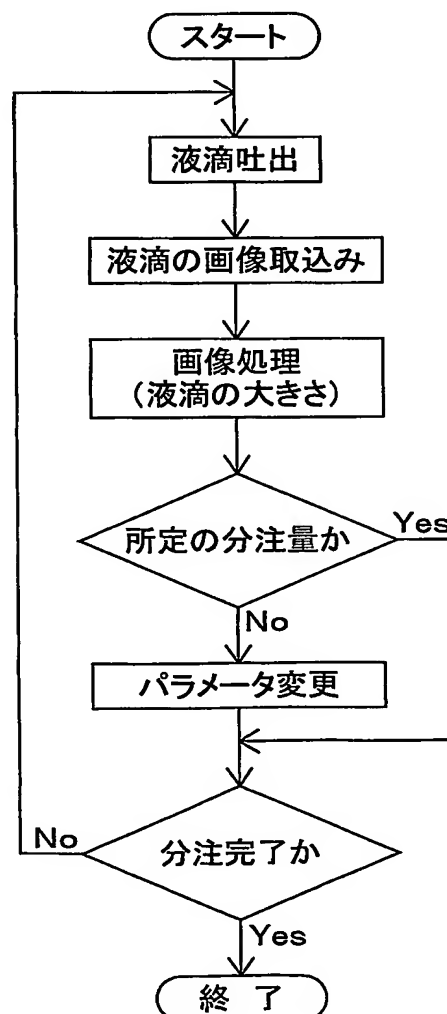
第11図



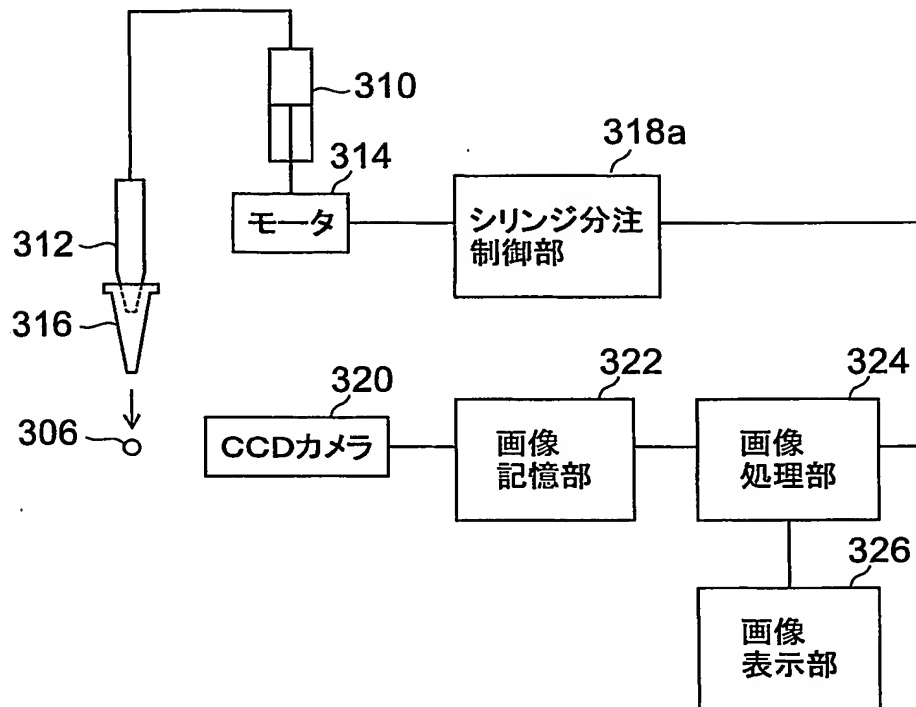
第12図



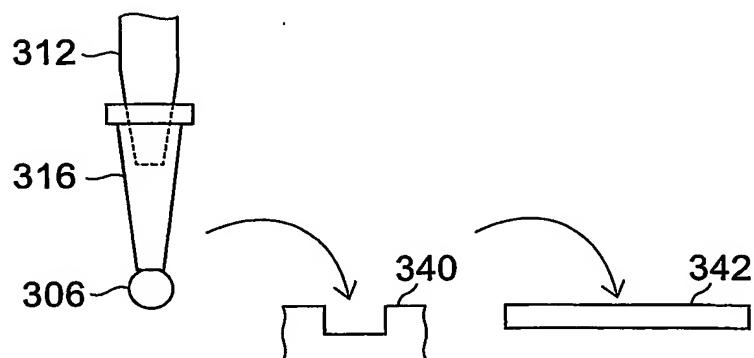
第13図



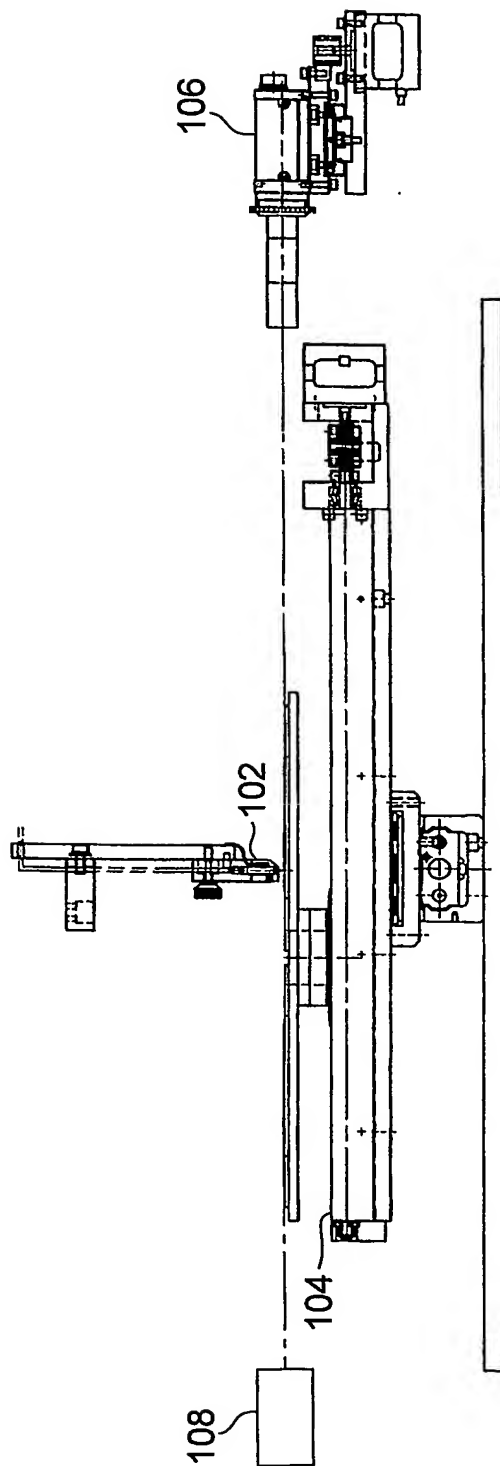
第14図



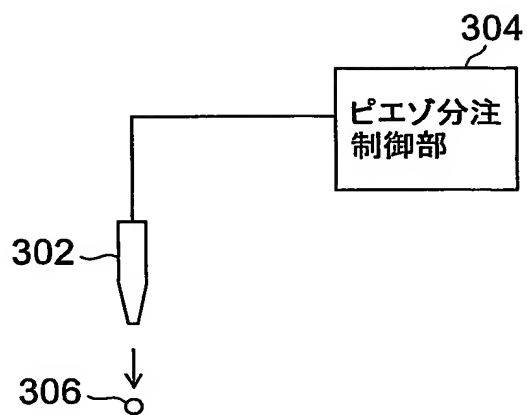
第15図



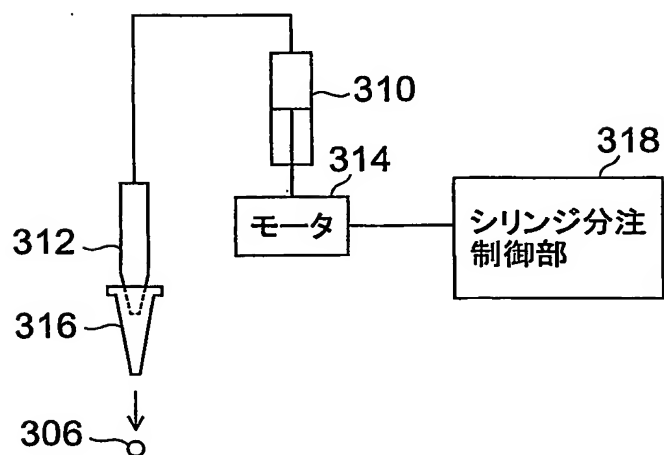
第16図



第17図



第18図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ G01N35/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ G01N1/00-1/44, G01N35/00-35/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JOIS (JICST FILE)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-307088 A (Hitachi, Ltd.), 17 November, 1998 (17.11.98), Par. No. [0058]; Fig. 2	1, 3-5
Y	Par. No. [0058]; Fig. 2	2, 6
A	Par. No. [0058]; Fig. 2 (Family: none)	7, 8, 9
Y	JP 11-287812 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 19 October, 1999 (19.10.99), Full text; all drawings (Family: none)	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 January, 2004 (14.01.04)

Date of mailing of the international search report
27 January, 2004 (27.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12447

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 3-12550 A (Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd.), 21 January, 1991 (21.01.91), Full text; all drawings Full text; all drawings (Family: none)	6, 29 7, 15-23
X	JP 1-219535 A (Shimadzu Corp.), 01 September, 1989 (01.09.89), Full text; all drawings (Family: none)	10, 11, 13, 14
X	JP 6-66558 A (Hitachi Construction Machinery Co., Ltd.), 08 March, 1994 (08.03.94), Full text; all drawings (Family: none)	10-12
X Y	JP 7-333231 A (Aloka Co., Ltd.), 22 December, 1995 (22.12.95), Full text; all drawings Full text; all drawings (Family: none)	24, 27, 28 25, 26, 29
Y	JP 2002-162404 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 07 June, 2002 (07.06.02), Full text; all drawings (Family: none)	25, 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12447

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1-14 relate to a positioning device.

Claims 15-29 relate to a portioning amount adjustment.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N35/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N1/00-1/44, G01N35/00-35/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JOIS (JICSTファイル)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	JP 10-307088 A (株式会社日立製作所) 1998. 11. 17、 【0058】、【図2】 【0058】、【図2】 【0058】、【図2】 (ファミリーなし)	1, 3-5 2, 6, 7, 8, 9
Y	JP 11-287812 A (松下電器産業株式会社) 1999. 10. 19、 全文、全図 (ファミリーなし)	2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 01. 04

国際調査報告の発送日

27. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

遠藤 孝徳

2J

3210

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	J P 3-12550 A (京都電子工業株式会社) 1991. 01. 21、 全文、全図 全文、全図 (ファミリーなし)	6、29 7、15-23
X	J P 1-219535 A (株式会社島津製作所) 1989. 09. 01、 全文、全図 (ファミリーなし)	10、11、 13、14
X	J P 6-66558 A (日立建機株式会社) 1994. 03. 08、 全文、全図 (ファミリーなし)	10-12
X Y	J P 7-333231 A (アロカ株式会社) 1995. 12. 22、 全文、全図 全文、全図 (ファミリーなし)	24、27、28 25、26、29
Y	J P 2002-162404 A (オリンパス光学工業株式会社) 2002. 06. 07、 全文、全図 (ファミリーなし)	25、26

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-14は、位置決め装置に関するものである。
請求の範囲15-29は、分注量の調整に関するものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。